白藜芦醇对动物表观遗传学调控及其作用机制[1]

张卫兵　张　蓉　屠　焰　刁其玉*

（中国农业科学院饲料研究所，农业部饲料生物技术重点实验室，奶牛营养学北京市重点实验室，北京 100081）

摘　要：白藜芦醇是一种非黄酮类多酚物质，也是一种天然的植物抗毒素，广泛存在于多种植物中。白藜芦醇具有多种生物活性和药理作用，如抗氧化、抗肿瘤、神经及心血管保护和抗衰老等作用。新近研究表明白藜芦醇的这些作用与表观遗传学修饰调控基因的内在表达密切相关。本文总结了表观遗传学主要修饰机制以及白藜芦醇参与动物和人基因 DNA 甲基化、组蛋白乙酰化、微小 RNA 等方面的研究进展，从表观遗传学修饰水平方面综述了白藜芦醇在动物和人体内发挥作用的途径。

关键词：白藜芦醇；表观遗传学；调控；DNA 甲基化；组蛋白乙酰化；微小 RNA

中图分类号：S816.7

白藜芦醇是一种多酚物质，学名为 3,4,5’-三羟基-反-二苯代乙烯。1976 年 Langcake 和 Pryce 在酿酒葡萄藤中发现了白藜芦醇。天然白藜芦醇存在于葡萄（葡萄皮、葡萄籽中含量较高）、花生及中药虎杖等植物中，是一种植物抗毒素，在恶劣环境（如紫外线照射）中或受到霉菌、真菌感染时产生[1]。天然白藜芦醇与其他大多数酚类物质一样由苯丙氨酸经莽草酸途径合成。在这一途径中涉及到 3 种限速酶：苯丙氨酸解氨酶、辅酶 A 连接酶和 1,2-二苯乙烯合成酶。这 3 种酶的生物合成能被应激诱导[2]。很久以来白藜芦醇就被认为具有保护心脏的作用并有助于解释“法国悖论”（即法国人和其他发达国家消费者相比，心血管疾病发生率较低[2-3]）。此后大量研究表明白藜芦醇具有多种生物活性和药理作用，如抗氧化[2]、神经及心血管保护[2]、抗肿瘤[1-2]、抗糖尿病[2]和抗衰老[4-6]等作用。新近研究表明白藜芦醇的这些作用大部分是靠表观遗传学修饰调控基因的内在表达完成的。从 20 世纪初开始，遗传学研究发展的异常迅速。虽然从孟德尔介绍他在豌豆上发现的遗传规律到现在也才 150 多年，然而研究者们又发现了一些具有相同 DNA 序列但不符合孟德尔遗传规律的现象以及一个受精卵发育成不同类型的细胞的现象。于是在 20 世纪 40 年代生物学家 Waddington 提出了“表观遗传学”这个词[7]。表观遗传学是研究不涉及 DNA 序列改变的基因表达和遗传

收稿日期:2015-11-23

基金项目：公益性行业（农业）科研专项“南方地区幼龄草食畜禽饲养技术研究（201303143）”；奶牛产业技术体系北京市创新团队营养岗位。

作者简介：张卫兵（1981—），男，山东东明人，博士研究生，从事反刍动物营养与饲料科学研究。E-mail: yiebing_512@163.com

*通信作者：刁其玉，研究员，博士生导师，E-mail: diaoqiyu@caas.cn

表型或者说是研究基因型到表型过程和机制的一门新兴学科，包含 DNA 甲基化、组蛋白修饰以及一些非编码 RNA 等方面。近年来人们对由于环境因素和基因的共同作用改变基因表达及子代表观遗传特征机理的研究取得了较大的进步[8-9]。

本文总结了表观遗传学主要修饰机制以及白藜芦醇参与基因DNA甲基化、组蛋白乙酰化、微小RNA（miRNA）等方面的研究进展，从表观遗传学修饰角度综述了白藜芦醇发挥作用的途径。

1 表观遗传学主要修饰机制

1.1 DNA甲基化

DNA 甲基化是被最广泛深入研究的表观遗传机制，细胞利用它建立和维持一种基因表达的控制模式[10]。DNA 甲基化是唯一一个对 DNA 序列的共价修饰，在哺乳动物中发现 DNA 甲基化对胚胎发育[11-12]和干细胞分化[13]异常重要。哺乳动物中，DNA 甲基化主要发生在 CpG 二核苷酸处。然而，Zemach 等[14]在植物、真菌和一些无脊椎动物中发现在其他胞嘧啶（C）位置也有甲基化的现象。Khatib[7]报道，DNA 复制不会失去 CpG 处甲基化位点，这说明 DNA 甲基化是可遗传的。DNA 甲基化是一些表观遗传现象，如基因组印记、X 染色体失活和染色质压缩的基础[15-17]。DNA 甲基化自启动子处一般情况下是与基因表达呈负相关的[18]。在癌细胞中，启动子中 CpG 岛经常呈现高甲基化导致基因沉默[19]。

正常组织中DNA甲基化调控依赖于DNA甲基转移酶（DNA methyl transferases，DNMTs）和去甲基化酶的活性，它们的表达可以在转录时和转录后被调控。DNMTs是一个蛋白质家族，在细胞内维持DNA甲基化水平。在人和鼠上鉴定出了4种DNA甲基转移酶，其中DNMT3负责DNA的重新甲基化，DNMT1维持DNA甲基化，而在体外试验中发现DNMT2只有少许甲基转移酶活性[7]。对家畜DNMTs的了解目前还很少。一部分*DNMTs*在鸡、猪、牛、羊上已经被克隆出来，在牛上还发现了不同的异构体——*Dnmt*1、*Dnmt*3*a*和*Dnmt*3*b*[7]，但是这些异构体在DNA甲基化过程中的作用还是未知的。与研究相对较多的DNMTs相比，DNA去甲基化酶的研究还有一段很长的路要走，即使在人和鼠上，DNA去甲基化机制也还不清楚[7]。

1.2 组蛋白修饰

组蛋白可通过多种方式进行共价修饰，包含甲基化、乙酰化、磷酰化、泛素化和小泛素相关修饰物（small ubiquitin-related modifier,SUMO）化[20]。近年来，大多数研究集中在乙酰化上。大多数组蛋白修饰是一个动态过程，研究发现 2 套酶负责组蛋白乙酰化的动态平衡，它们分别是组蛋白乙酰转移酶（histone acetyltransferases,HATs）和组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylases,HDACs）[21]，其中 HATs 的作用是对组蛋白 N-端进行乙酰化修饰，使核小体结

构松散、激活基因转录，而 HDACs 则对其 N-端进行去乙酰化修饰，抑制转录，引起细胞的凋亡、死亡[22]。

在动物上，HATs 有 3 个家族，HDACs 有 2 个家族。HATs 的 3 个家族分别是通用控制蛋白 5（general control nonderepressible-5,Gcn5）相关 N-乙酰转移酶超家族（Gcn5-relateed N-acetytransferases superfamily,GNAT），p300（protein 300 ku）/c-AMP 应答元件结合蛋白（c-AMP response element binding protein,CBP)家族和 MYST[人单核细胞白血病锌指蛋白(monocytic leukemia zinc finger protein,MOZ)，酵母的 Ybf2/Sas3 和 Sas2（something about silencing），哺乳动物 Tip60 蛋白（tat-interactive protein，60ku）]家族，研究发现它们和基因表达活化有关[23]；然而，基于与酵母同源基因的同源性，HDACs 被鉴定是转录抑制因子。在人上发现了 4 类 HDACs，分别是 HDAC1、2、3、8（Ⅰ类），HDAC4、5、6、7、9、10（Ⅱ类），SIRT1、2、3、4，5、6、7（Ⅲ类）和 HDAC11（Ⅳ类）[24]。然而，并不是所有的 HDACs 都共享它们的催化剂和抑制剂结合区域。Ⅰ类、Ⅱ类和Ⅳ类的催化需要锌离子辅助[23]，而Ⅲ类的催化需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸（NAD^+）辅助[25]。

1.3 miRNA

miRNA 是新鉴定的一类大约 22 nt 长的单链 RNA 分子，它们不编码蛋白质，但是在转录后调控基因表达。在细胞核内 miRNA 基因被 RNA 聚合酶 2 或 RNA 聚合酶 3 转录成长前体 miRNA[26]。成熟后，短的单链 miRNA 组装进 RNA 介导的沉默复合体（RNA-induced silencing complex，RISC），通过碱基配对方式识别靶 mRNA，通常在其 3′非翻译区触发 mRNA 脱腺苷酸或抑制翻译或者 mRNA 降解（非常少），因此降低相应蛋白的浓度[27]。

第 1 个特征性的 miRNA 家族成员——线虫细胞 miRNA(lin-4)在秀丽隐杆线虫上被发现。lin-4 对秀丽隐杆线虫配种后的发育至关重要，负向调控 lin-14 蛋白的表达。在发现 lin-4 和 lin-14 的相互作用之后，对 miRNA 的控制已经成为在动物发育、代谢、体内动态平衡以及尤其是免疫系统方面必不可少的调节功能[7]。

2 白藜芦醇对动物表观遗传学的影响

2.1 对DNA甲基化的影响

白藜芦醇对 DNA 甲基化影响的研究主要集中在癌症方面。Qin 等[28]分别用 5、50 和 100 μmol/L 剂量的白藜芦醇处理乳腺癌 MCF-7 细胞 36 h，结果显示，其中 1 个肿瘤抑制基因——肝癌缺失基因（deleted in liver cancer-1，*DLC-1*）在各种剂量处理后都出现了去甲基化现象，同时 *DNMT*1 和 *DNMT3b* 表达降低程度依赖白藜芦醇剂量。同样是乳腺癌 MCF-7 细胞，相似的研究也显示白藜芦醇具有调控 DNA 甲基化的作用，可以认为这是其抑制癌细胞生长

的一种机制。在非侵入的 MCF-7 细胞中，白藜芦醇具有减少肿瘤抑制基因第 10 染色体同源丢失性磷酸酶-张力蛋白基因（phosphatase and tensin homolog deleted in chromosome 10,*PTEN*）启动子甲基化的作用，并且白藜芦醇还具有增加肿瘤抑制基因 *PTEN* 表达的作用。另外，白藜芦醇会降低 *DNMT*1 的表达[29]。白藜芦醇还能抑制转录因子——信号传导与转录激活因子-3（signal transducer and activator of transcription-3,STAT3）的乙酰化，影响 DNMT1-STAT3 复合物参与雌激素受体 α 启动子的甲基化[30]。以上都是体外试验的结果，体内试验也得出了相似的结论。对具有患乳腺肿瘤风险的 39 名女性进行不同剂量白藜芦醇处理，结果显示，癌症抑制基因-Ras 相关区域家族 1A 基因（Ras-association domain family 1A，*RASSF*-1*a*）随着白藜芦醇处理剂量的增加甲基化水平降低[31]。此外，在用雌激素处理后的乳腺癌啮齿类模型动物 ACI 系大鼠上分别用高剂量和低剂量白藜芦醇处理 21 周，结果显示，癌变组织和正常组织相比，*DNMT*3*b* 表达量降低。同时，高剂量白藜芦醇组大鼠与对照组相比，miRNA-21、miRNA-129、miRNA-204 表达量出现上调，而 miRNA-489 的表达量增加了 2 倍，但是在正常组织中同样的 miRNA 出现了 10%～50%的降低[32]。但相对于其他营养活性成分如儿茶素，白藜芦醇显示较低的 DNMT 抑制活性[33]。

2.2 对组蛋白乙酰化的影响

白藜芦醇对组蛋白乙酰化的影响主要通过调控沉默信息调节因子2（silent information regulator 2,Sir2）-相关酶类（Sir2-related enzymes,Sirtuins）来实现。Sirtuins属于HDACs中的一个家族，它们具有在组蛋白脱乙酰基后维持染色体沉默的重要作用[25]。

哺乳动物Sirtuins家族有7个成员，依次命名为SIRT1～7[24]。从结构上讲，Sirtuins家族分享重要的同源序列，所有的成员都包含一个由275个氨基酸组成的保守催化结构域和一个NAD^+结合域，同时具有独特的额外N端和（或）序列长度可变的C端[34]，发挥去乙酰化酶或ADP-核糖基转移酶的活性，参与许多重要生命活动调控。白藜芦醇及其衍生物能直接激活去乙酰化酶SIRT1，促使转录因子叉头框蛋白O 3a(forkhead box protein O 3a,FOXO3a)和过氧化物酶体增殖活化受体γ(peroxisome proliferators-activated receptor gamma,PPARγ)辅助活化因子1α(PPARγ coactivator 1-alpha,PGC-1α)活化[35]。SIRT1由白藜芦醇活化后，促进甘油三酯脂酶（adipose triglyceride lipase,*ATGL*）和激素敏感脂酶（hormone-sensitive lipase，*HSL*）基因表达，进而提高猪体内脂肪分解，并降低脂滴沉积[36]，PPARγ信号通路在此过程中可能发挥重要作用[37]。在调控脂肪沉积方面，有学者在小鼠上也证明，用白藜芦醇激活SIRT1可以减少脂肪合成，增加脂肪分解，从而降低体脂沉积，而哺乳动物雷帕霉素靶蛋白

（mammalian target of rapamycin,mTOR）信号通路参与这个过程[38]。此外，白藜芦醇可诱导猪卵巢颗粒细胞中去乙酰化酶*SIRT*1的表达，加速猪卵巢颗粒细胞凋亡[39]。在小鼠模型中，白藜芦醇诱导*SIRT*1活化激活PGC-1α与腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase,AMPK），减少胰岛素样生长因子-1（insulin-like growth factors-1，*IGF*-1）的表达，提高机体对胰岛素的敏感性，通过增强线粒体氧化磷酸化和有氧代谢能力，增加机体能量消耗，延长小鼠寿命[6]。SIRT1已经显示出负向调节存活素（survivin，凋亡抑制蛋白家族一员）的作用，在老化方面起重要作用。白藜芦醇还在几种类型癌症中与抗增生有关，它还显示出具有通过在起始阶段增加肿瘤抑制基因——乳腺癌基因1（breast cancer 1，*BRCA*1）表达，抑制与BRCA1相关的乳腺癌发生的作用[40]，并经由组蛋白H3乙酰化。白藜芦醇通过激活转录因子叉头框蛋白O(forkhead box protein O，FOXO)降低前列腺癌细胞生长，刺激细胞凋亡[41]。此外，在小鼠上，白藜芦醇联合红茶酚可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）和肿瘤抑制因子P53途径抑制皮肤癌的发生和发展[42]。

2.3 对miRNAs的影响

从20世纪90年代末开始，对细胞内miRNA功能的研究大量出现，开辟了一个新领域。到目前为止，在人类细胞中发现超过1 500种miRNA，这些miRNA显示出具有控制细胞分化和动态平衡、免疫应答这些机体关键过程的作用；同时，在癌症、神经退化和心血管以及自动免疫等疾病过程中多次发现miRNA出现错误表达。许多植物生成的次级代谢物（主要是多酚）可保护植物自身免于感染和对抗其他一些不利环境。这些多酚经常发挥特有的生物活性来维持人类和动物细胞的功能和动态平衡。葡萄能产生大量的多种类的多酚，这些多酚已经显示出具有减轻损害或延迟心血管改变、癌症、感染、衰老等作用。直到最近，白藜芦醇的多效性的分子基础仍然不清楚，尽管大量的研究表明其控制多种信号通路和转录网络。Lançon等[43]认为白藜芦醇对机体保护性能可能来自增加它调控的miRNA的水平。Kaminski等[44]研究发现，小鼠骨骼成肌细胞（C2C12细胞）miRNA表达受白藜芦醇调控，他们鉴定了白藜芦醇可能对小鼠C2C12细胞分化有潜在影响的miRNA，其中25种miRNA表达出现上调，20种miRNA表达出现下调；进一步鉴定了对白藜芦醇敏感的miRNA的潜在调控信号通路，并由此得出结论，白藜芦醇稍微的降低C2C12成肌细胞分化上调*PGC-1*α编码基因，这也显示白藜芦醇可能具有通过miRNA潜在减缓肌肉老化的作用。白藜芦醇诱导*SIRT*1表达，通过miRNA-34a和p35途径促进小鼠胚胎成纤维细胞诱导多功能干细胞[45]。此外，白藜芦醇也参与miRNA-34a依赖的小鼠神经干细胞分化的调控[46]。值得注意的是，在癌症和炎症上，一些miRNA因2种或者多种植物多酚而上调或者下调，表明这些有益的复合物可能通过一些

常规调控方式控制这些特殊miRNA的表达。该发现进一步支持使用不同低剂量植物多酚可能会与使用一种高剂量多酚起到同样的作用，同时没有产生副作用的风险[43]。此外，利用白藜芦醇改变脂代谢miRNA表达可能会带来一个治疗代谢疾病的新途径。例如，已经证明使用白藜芦醇能提高缺乏线粒体肉碱棕榈酰转移酶1或线粒体极长链脂肪酸脱氢酶的人成纤维细胞中脂肪酸的利用[47]。

DNA甲基化和组蛋白修饰是表观遗传学的主要方面，在基因转录方面研究人员进行了深入的研究。已经发现，DNA超甲基化沉默肿瘤抑制基因的表达，而DNA低甲基化开启癌基因表达。在人和动物上，miRNA表达和DNA甲基化受严格调控，因为微小的变化就会扰乱体内动态平衡和导致异常生理现象。尽管miRNA表达和DNA甲基化的调控还不清楚，但越来越多证据表明miRNA表达和DNA甲基化相互影响，不论是miRNA靶向影响表观遗传机制的有关部分，还是表观遗传调控miRNA的生物发生。表观遗传变化的可逆性和表观遗传控制miRNA可能为疾病诊断和治疗指明了一个新奇方向。

3 小 结

数千年来，源自植物的典型天然化合物已经被用来治疗人类疾病[48]。有趣的是，这样的一些物质可以用于在细胞和染色质水平调控动物表现型。哺乳动物基因组的复杂性由可遗传的表观遗传机制控制，这些表观遗传机制是机体分化、发育以及动态平衡背后不可缺少的，且必须在细胞分裂期间被稳定地保持细胞身份，也得必须对发育过程中内部信号或外部环境因素作出反应，表观遗传修饰出现偏差会造成疾病[49]。但表观遗传学研究尚处于初期和不完善阶段，表观遗传信号的建立、维持、传递，以及与生长发育、生活环境的关系还未明确[50]。白藜芦醇作为一种非黄酮类多酚化合物在人和模型动物上进行了大量研究，尤其是在表观遗传学调控方面取得了令人瞩目的成果。但在集约化饲养动物（尤其在反刍动物）上进行的研究基本上集中在表现型方面，很少涉及到机理方面。如有学者在绵羊上做了有关白藜芦醇降低甲烷排放的研究[51]；在奶牛饲粮中添加葡萄渣后，瘤胃细菌和古菌菌落改变，但真菌和原虫菌落没有发生变化，同时还降低了大约20%的甲烷产量[52]。

植物提取物作为新型无公害、无残留、无污染的饲料资源，已被众多学者和饲料行业所关注。饲料中添加植物提取物，不仅可以提高反刍动物采食量和饲料消化率、抑制甲烷生产、提高过瘤胃蛋白数量、调控瘤胃脂肪酸发酵模式及改善产品品质，还可以减缓应激造成的不利影响[53]。但是作为植物提取物之一的白藜芦醇在这方面的研究很少，更缺乏机制方面研究。总之，白藜芦醇对动物生长、营养物质消化以及与机体表观遗传机制调控之间作用的认识和研究还存在许多空白，需要系统详细的研究。

参考文献:

[1] JANG M,CAI L N,UDEANI G O,et al.Cancer chemopreventive activity of resveratrol,a natural product derived from grapes[J].Science,1997,275(5297):218–220.

[2] FERNÁNDEZ-MAR M I,MATEOS R,GARCÍA-PARRILLA M C,et al.Bioactive compounds in wine:resveratrol,hydroxytyrosol and melatonin:a review[J].Food Chemistry,2012,130(4):797–813.

[3] NAKATA R,TAKIZAWA Y,TAKAI A,et al.Evaluation of food-derived functional ingredients according to activation of PPAR and suppression of *COX*-2 expression[J].Food Science andTechnology Research,2013,19(3):339–345.

[4] HOWITZ K T,BITTERMAN K J,COHEN H Y,et al.Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan[J].Nature,2003,425(6954):191–196.

[5] WOOD J G,ROGINA B,LAVU S,et al.Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans[J].Nature,2004,430(7000):686–689.

[6] BAUR J A,PEARSON K J, PRICE N L,et al.Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet[J].Nature,2006,444(7117):337–342.

[7] KHATIB H.Livestock epigenetics[M].Ames, Iowa:Wiley-Blackwell,2012:131–145.

[8] 王波,刁其玉.DNA 甲基化及营养素对其调控作用研究进展[J].畜牧兽医学报,2015,46(3):349–356.

[9] 王海超,张乐颖,刁其玉.营养素对动物表观遗传的影响及其机制[J].动物营养学报,2014,26(9):2463–2469.

[10] QUINA A S,BUSCHBECK M,DI CROCE L.Chromatin structure and epigenetics[J].Biochemical Pharmacology,2006,72(11):1563–1569.

[11] Li E,BESTOR T H,JAENISCH R.Targeted mutation of the DNA methyltransferase gene results in embryonic lethality[J].Cell,1992,69(6):915–926.

[12] REIK W,DEAN W,WALTER J.Epigenetic reprogramming in mammalian development[J].Science,2001,293(5532):1089–1093.

[13] BRÖSKE A M,VOCKENTANZ L,KHARAZI S,et al.DNA methylation protects hematopoietic stem cell multipotency from myeloerythroid restriction[J].Nature Genetics,2009,41(11):1207–1215.

[14] ZEMACH A,MCDANIEL I E,SILVA P,et al.Genome-wide evolutionary analysis of eukaryotic DNA methylation[J].Science,2010,328(5980):916–919.

[15] CHOY J S,WEI S J,LEE J Y,et al.DNA methylation increases nucleosome compaction and rigidity[J].Journal of the American Chemical Society,2010,132(6):1782–1783.

[16] MARQUES C J,PINHO M J,CARVALHO F,et al.DNA methylation imprinting marks and DNA methyltransferase expression in human spermatogenic cell stages[J].Epigenetics,2011,6(11):1354–1361.

[17] SHARP A J,STATHAKI E,MIGLIAVACCA E,et al.DNA methylation profiles of human active and inactive X chromosomes[J].Genome Research,2011,21(10):1592–1600.

[18] YANG M,PARK J Y.DNA methylation in promoter region as biomarkers in prostate cancer[M]//DUMITRESCU R G,VERMA M.Cancer Epigenetics.[S.l.]:Humana Press,2012,863:67–109.

[19] ROBERTSON K D.DNA methylation and human disease[J].Nature Reviews Genetics,2005,6(8):597–610.

[20] KOUZARIDES T.Chromatin modifications and their function[J].Cell,2007,128(4):693–705.

[21] YANG X J,SETO E.HATs and HDACs:from structure,function and regulation to novel strategies for therapy and prevention[J].Oncogene,2007,26(37):5310–5318.

[22] 马涛,刁其玉.丁酸和植物提取物在动物组蛋白乙酰化中的作用[J].动物营养学报,2015,27(4):1028–1033.

[23] 夏德安,刘春娟,吕世博,等.植物组蛋白乙酰基转移酶的研究进展[J].生物技术通报,2015,31(7):18–25.

[24] MIMURA T,KAJI Y,NOMA H,et al.The role of SIRT1 in ocular aging[J].Experimental Eye Research,2013,116:17–26.

[25] IMAI S,JOHNSON F B,MARCINIAK R A,et al.Sir2:an NAD-dependent histone deacetylase that connects chromatin silencing,metabolism,and aging[J].Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology,2000,65:297–302.

[26] WINTER J,JUNG S,KELLER S,et al.Many roads to maturity:microRNA biogenesis pathways and their regulation[J].Nature Cell Biology,2009,11(3):228–234.

[27] CALIN G A,SEVIGNANI C,DUMITRU C D,et al.Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2004,101(9):2999–3004.

[28] QIN W Y,ZHU W Z,SAUTER E.Resveratrol induced DNA methylation in ER+ breast

cancer[J].Cancer Research,2005,65(Suppl.9):647.

[29] STEFANSKA B,SALAMÉ P,BEDNAREK A,et al.Comparative effects of retinoic acid,vitamin D and resveratrol alone and in combination with adenosine analogues on methylation and expression of phosphatase and tensin homologue tumour suppressor gene in breast cancer cells[J].British Journal of Nutrition,2012,107(6):781–790.

[30] LEE H,ZHANG P,HERRMANN A,et al.Acetylated STAT3 is crucial for methylation of tumor-suppressor gene promoters and inhibition by resveratrol results in demethylation[J].Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America,2012,109(20):7765–7769.

[31] ZHU W Z,QIN W Y,ZHANG K,et al.*Trans*-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer[J].Nutrition and Cancer,2012,64(3):393–400.

[32] QIN W Y,ZHANG K,CLARKE K,et al.Methylation and miRNA effects of resveratrol on mammary tumors vs. normal tissue[J].Nutrition and Cancer,2014,66(2):270–277.

[33] HARDY T M,TOLLEFSBOL T O.Epigenetic diet:impact on the epigenome and cancer[J].Epigenomics,2011,3(4):503–518.

[34] FINNIN M S,DONIGIAN J R,PAVLETICH N P.Structure of the histone deacetylase SIRT2[J].Nature Structural Biology,2001,8(7):621–625.

[35] HUBBARD B P,GOMES A P,DAI H,et al.Evidence for a common mechanism of SIRT1 regulation by allosteric activators[J].Science,2013,339(6124):1216–1219.

[36] 单体中.Sirt1基因表达对猪脂肪分解的影响及其分子机制研究[D].博士学位论文.杭州:浙江大学,2008:116–138

[37] SHAN T,REN Y,WANG Y.Sirtuin 1 affects the transcriptional expression of adipose triglyceride lipase in porcine adipocytes[J].Journal of Animal Science,2013,91(3):1247–1254.

[38] 赵涛涛,赵霞,景旭斌,等.雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路参与沉默信息调节因子1(Sirt1)抑制小鼠脂肪沉积[J].农业生物技术学报,2012,20(4):404–410.

[39] 李碧侠,赵芳,任守文,等.白黎芦醇诱导的去乙酰化酶SIRT1高表达对猪卵巢颗粒细胞凋亡的影响[J].中国畜牧杂志,2013,49(3):69–71,80.

[40] TILI E,MICHAILLE J J,LIU C G,et al.*GAM*/*ZFp*/*ZNF*512*B* is central to a gene sensor circuitry involving cell-cycle regulators,TGFβ effectors,Drosha and microRNAs with opposite

oncogenic potentials[J].Nucleic Acids Research,2010,38(21):7673–7688.

[41] CHEN Q H,GANAPATHY S,SINGH K P,et al.Resveratrol induces growth arrest and apoptosis through activation of FOXO transcription factors in prostate cancer cells[J].PLoS One,2010,5(12):e15288.

[42] GEORGE J,SINGH M,SRIVASTAVA A K,et al.Resveratrol and black tea polyphenol combination synergistically suppress mouse skin tumors growth by inhibition of activated MAPKs and p53[J].PLoS One,2011,6(8):e23395.

[43] LANÇON A,MICHAILLE J J,LATRUFFE N.Effects of dietary phytophenols on the expression of microRNAs involved in mammalian cell homeostasis[J].Journal of the Science of Food and Agriculture,2013,93(13):3155–3164.

[44] KAMINSKI J,LANÇON A,TILI E,et al.Dietary resveratrol modulates metabolic functions in skeletal muscle cells[J].Journal of Food & Drug Analysis,2012,20(Suppl.):398–401.

[45] LEE Y L,PENG Q,FONG S W,et al.Sirtuin 1 facilitates generation of induced pluripotent stem cells from mouse embryonic fibroblasts through the miR-34a and p53 pathways[J].PLoS One,2012,7(9):e45633.

[46] ARANHA M M,SANTOS D M,SOLÁS,et al.miR-34a regulates mouse neural stem cell differentiation[J].PLoS One,2011,6(8):e21396.

[47] BASTIN J,LOPES-COSTA A,DJOUADI F.Exposure to resveratrol triggers pharmacological correction of fatty acid utilization in human fatty acid oxidation-deficient fibroblasts[J].Human Molecular Genetics,2011,20(10):2048–2057.

[48] THAKUR V S,DEB G,BABCOOK M A,et al.Plant phytochemicals as epigenetic modulators:role in cancer chemoprevention[J].The AAPS Journal,2014,16(1):151–163.

[49] FÜLLGRABE J,KAVANAGH E,JOSEPH B.Histone onco-modifications[J].Oncogene,2011,30(31):3391–3403.

[50] 刘远锦,林亲录,罗非君.白藜芦醇表观遗传学调控的研究进展[J].食品工业科技,2013,34(24):363–366.

[51] MA T,CHEN D D,TU Y,et al.Effect of dietary supplementation with resveratrol on nutrient digestibility,methanogenesis and ruminal microbial flora in sheep[J].Journal of Animal Physiology and Nutrition,2015,99(4):676–683.

[52] MOATE P J,WILLIAMS S R O,TOROK V A,et al.Grape marc reduces methane emissions

when fed to dairy cows[J].Journal of Dairy Science,2014,97(8):5073–5087.

[53] 李德勇,孟庆翔,任丽萍,等.植物提取物在反刍动物饲养中的应用[J].动物营养学报,2012,24(11):2085–2091.

The Mechanism of Resveratrol in Epigenetics Regulation in Animals[2]

ZHANG Weibing　ZHANG Rong　TU Yan　DIAO Qiyu*

(*Feed Research Institute, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Key Laboratory of Feed Biotechnology of the Ministry of Agriculture, Beijing Key Laboratory for Dairy Cow Nutrition, Beijing* 100081, *China*)

Abstract: Resveratrol is a kind of non-flavonoid phenolic compounds, and is a kind of natural plant anti-toxin, which widely exists in many plants. Resveratrol has various bioactivities and pharmacological effects, such as antioxidant activity, anticancer activity, neuroprotective activity, cardioprotective capacity and anti-aging activity. Recent studies indicated that these activities were largely accomplished by epigenetic modifications in the regulation of gene expression. In this paper, we summarized the main mechanism of epigenetic modification and the research progress of resveratrol in in animals and humans gene DNA methylation, histone acetylation and miRNA. From the aspects of epigenetic modification, we reviewed the pathway of resveratrol in animals and humans.

Key words: resveratrol; epigenetics; regulation; DNA methylation; histone acetylation; miRNA

---

*Corresponding author, professor, E-mail: diaoqiyu@caas.cn　（责任编辑　菅景颖）